

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 43 41 000 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 7/48**  
A 61 K 7/42  
A 61 K 31/195  
A 61 K 31/505

②1 Aktenzeichen: P 43 41 000.6  
②2 Anmeldetag: 2. 12. 93  
④3 Offenlegungstag: 8. 6. 95

⑦1 Anmelder:  
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑦2 Erfinder:  
Sauermann, Gerhard, Dr., 24649 Wiemersdorf, DE;  
Ennen, Joachim, Dr., 22397 Hamburg, DE; Stäb,  
Franz, Dr., 21379 Echem, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE	35 14 328 C1
FR	26 27 385
FR	25 81 872
FR	20 03 312
US	50 53 387
US	42 07 315
EP	04 13 528 A1
EP	03 20 976 A1
WO	88 06 035 A1
WO	88 06 034

⑤4 Verwendung von L-Arginin, L-Ornithin oder L-Citrullin und topischen Zubereitungen mit diesen Stoffen

⑤7 Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von L-Arginin, L-Ornithin und L-Citrullin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden, gegebenenfalls unter Zusatz von Folsäure oder deren Salzen und/oder einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Flavine, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurosensorischen Phänomenen.

DE 43 41 000 A 1

DE 43 41 000 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von L-Arginin, L-Ornithin und/oder L-Citrullin und die Verwendung kosmetischer und dermatologischer topischer Zubereitungen, die diese Wirkstoffe enthalten.

Die Epidermis ist reich mit Nerven und Nervenendapparaten wie Vater-Pacini-Lamellenkörpern, Merkel-Zell-Neuritenkomplexen und freien Nervenendigungen für Schmerz-, Kälte-, Wärmeempfindung und Juckreiz ausgestattet.

Bei Menschen mit sensibler, empfindlicher oder verletzlicher Haut kann daher ein mit "stinging" (englisch "sting" verletzen, brennen, schmerzen) bezeichnetes neurosensorisches Phänomen beobachtet werden. Diese "sensible Haut" unterscheidet sich grundsätzlich von "trockener Haut" mit verdickten und verhärteten Hornschichten.

Typische Reaktionen des "stinging" bei sensibler Haut sind Rötung, Spannen und Brennen der Haut sowie Juckreiz.

Als weiteres neurosensorisches Phänomen ist der Juckreiz bei atopischer Haut anzusehen, sowie Juckreiz bei Hauterkrankungen.

Aufgabe der Erfindung war es daher, Wirkstoffe und topische Zubereitungen mit solchen Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, welche neurosensorische Phänomene verhindern oder nach dem Auftreten lindern oder schnell zum Abklingen bringen, also zur Prophylaxe und/oder Behandlung geeignet sind.

"Stinging"-Phänomene können als kosmetisch zu behandelnde Störungen angesehen werden. Starker Juckreiz dagegen, insbesondere bei Atopie auftretendes starkes Hautjucken, kann auch als schwerwiegendere dermatologische Störung bezeichnet werden.

Diese Aufgaben werden gelöst durch die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von L-Arginin, L-Ornithin und L-Citrullin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden, gegebenenfalls unter Zusatz von Folsäure oder deren Salzen und/oder einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Flavine, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurosensorischen Phänomenen.

Sie dienen bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurosensorischen Phänomenen der Haut, insbesondere "stinging" oder Atopie (Neurodermitis).

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung kosmetischer und dermatologischer topischer Zubereitungen, welche die erfindungsgemäßen Wirkstoffe enthalten, zur Prophylaxe und/oder Behandlung der neurosensorischen Phänomene.

Es war für den Fachmann nicht vorzusehen, daß die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und daß kosmetische oder dermatologische Zubereitungen mit wirksamen Gehalten von Arginin, Citrullin, Ornithin, Folsäure und Flavinen gemäß der Erfindung sich hervorragend zur Prophylaxe und Behandlung von neurosensorischen Phänomenen eignen.

Bevorzugte Salze von L-Arginin, L-Ornithin und L-Citrullin sind wasserlösliche Salze, z. B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Sulfate, Acetate, Caprylate oder Zitate.

Geeignete Ester dieser Verbindungen sind z. B. sol-

che, die mit kurzkettigen und mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mono-Alkoholen, insbesondere aber Methanol, Ethanol oder Propanol. Bevorzugt werden die Ethylester.

Bevorzugte Amide sind kurz- und mittelkettige mono- und di-Alkylamide.

Alkyle der vorstehenden Substituenten enthalten z. B. bis zu 12, vorzugsweise bis zu 6 Kohlenstoffatome.

Besonders bevorzugt werden Wirkstoffkombinationen und topische Zubereitungen, die L-Arginin und/oder dessen erfindungsgemäße Derivate enthalten.

L-Arginin und seine Derivate zeichnen sich auch durch ein besonders gutes Hautpenetrationsvermögen aus.

Die erfindungsgemäßen Aminosäuren und/oder ihre Derivate sind vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,1–7,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung, in den erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen enthalten. L-Arginin, Ornithin und Citrullin und die Derivate können einzeln oder in Kombination eingesetzt werden, Zubereitungen enthalten dann jedoch besonders bevorzugt L-Arginin in Mengen von 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Besonders geeignete Salze der Folsäure sind wasserlösliche Salze, insbesondere Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze.

Bevorzugte Verbindungen aus der Gruppe der Flavine sind Flavinadenindinucleotid (FAD) oder Flavinmononucleotid (FMN).

Folsäure oder ihre Salze und/oder Flavine sind vorzugsweise in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten, bevorzugt jeweils in Mengen von 0,0001 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 1,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen können auf an sich üblichen Formulierungsgrundlagen beruhen und zur Behandlung der Haut im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer Behandlung im Sinne der pflegenden Kosmetik dienen.

Besonders vorteilhafte Zubereitungen werden ferner erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit Antioxidantien kombiniert werden.

Es war nicht vorzusehen gewesen, daß die Wirkstoffe und Kombinationen mit einem wirksamen Gehalt an Arginin, Ornithin oder Citrullin und den genannten Cofaktoren bzw. die genannte Kombination mit Antioxidantien neurosensorische Überempfindlichkeit und Juckreiz vermindern. Ferner war nicht vorzusehen gewesen, daß sie zu hautverträglichen Produkten führen bzw. deren Verträglichkeit steigern und bei gesunder Haut nicht in die hauteigene Mikroflora eingreifen.

Damit werden die gestellten Aufgaben gelöst.

Typische, mit den Begriffen "stinging" oder "empfindlicher Haut" in Verbindung gebrachte, störende neurosensorische Phänomene sind Hautrötung, Kribbeln, Prickeln, Spannen und Brennen der Haut und Juckreiz. Sie können durch stimulierende Umgebungsbedingungen z. B. Massage, Tensideinwirkung, Wittereinfluß wie Sonne, Kälte, Trockenheit, aber auch feuchte Wärme, Wärmestrahlung und UV-Strahlung, z. B. der Sonne, hervorgerufen werden.

In überraschender Weise werden erfindungsgemäß die Symptome der empfindlichen Haut und Juckreiz bei Hautkrankheiten, wie z. B. bei Atopie, gemildert oder vermieden.

Die erfindungsgemäßen Antioxidantien können vorteilhaft aus der Gruppe der üblichen kosmetischen und dermatologischen Antioxidantien gewählt werden, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus Tocopherolen und deren Derivaten, besonders  $\alpha$ -Tocopherol bzw.  $\alpha$ -Tocopherylestern, insbesondere  $\alpha$ -Tocopherylacetat, ferner Sesamol, Gallensäurederivaten wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Laurylgallat, dem Konyferylbenzoat des Benzoeharzes, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure, Citronensäure, Phosphorsäure, Lecithin, Trihydroxybutyrophanon, Carotinen, Vitamin-A und dessen Derivaten, insbesondere Retinylpalmitat, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Monoisopropylcitrat, Thiodipropionsäure, EDTA sowie EDTA-Derivaten, Cystein, Glutathion und Ester, Harnsäure, Liponsäure und Ester, Carotine, Schwermetallkomplexbildner wie delta-Aminolävulinsäure und Phytinsäure.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen enthalten bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 6 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, an einem oder mehreren Stoffen aus der Gruppe der Antioxidantien.

Bevorzugt ist, die erfindungsgemäßen Antioxidantien aus der Gruppe der Tocopherole und deren Derivaten zu wählen.

Weiterhin enthalten die Zubereitungen vorteilhafterweise auch Harnstoff. Der Harnstoffgehalt beträgt beispielsweise 0,01–30 Gew.-%, insbesondere 0,1–10 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Zur Anwendung werden die Zubereitungen in der für Kosmetika oder Dermatika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge aufgebracht.

Besonders bevorzugt sind Haut- und Handpflegepräparationen, Sonnenschutz- und After-sun-Präparate, Wasch- und Duschpräparate mit hautpflegender Funktion.

Dermatologische und kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung können in verschiedener Form vorliegen. So können z. B. wäßrige, alkoholische oder wäßrig-alkoholische Lösungen, Emulsionen vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), Emulsionen vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), multiple Emulsionen z. B. vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), Gele, Hydrodispersionen, feste Stifte oder Aerosole die o.g. Wirkstoffkombinationen enthalten.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können die üblichen Hilfsstoffe wie Emulgatoren und Konservierungsmittel enthalten.

Bevorzugt sind auch solche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorteilhaft enthalten diese zusätzlich mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment.

Außerst vorteilhaft sind aber auch solche Zubereitungen, welche nach der Lichtexposition auf die Haut aufgetragen werden, also Aprés-Soleil-Produkte. Es liegt bei solchen Zubereitungen im Ermessen des Fachmannes, ob zusätzliche UV-Filtersubstanzen verwendet werden sollen oder nicht.

Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z. B. üblicherweise

se für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z. B. eine wäßrige, alkoholische oder wäßrig-alkoholische Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, eine Hydrodispersion, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Mittel zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, anfeuchtende und/oder feuchthalten Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diöle oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Emulsionen gemäß der Erfindung z. B. in Form einer Sonnenschutzcreme, einer Sonnenschutzlotion oder einer Sonnenschutzmilch sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haut können als Gele vorliegen, die neben den Wirkstoffen und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln noch organische Verdickungsmittel, z. B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z. B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Erfindungsgemäße Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Hydrodispersionen stellen Dispersionen einer flüssigen, halbfesten oder festen inneren (diskontinuierlichen) Lipidphase in einer äußeren wäßrigen (kontinuierlichen) Phase dar.

Im Gegensatz zu O/W-Emulsionen, die sich durch eine ähnliche Phasenordnung auszeichnen, sind Hydrodispersionen aber im wesentlichen frei von Emulgatoren. Hydrodispersionen stellen, wie im übrigen auch Emulsionen, metastabile Systeme dar und sind geneigt, in einen Zustand zweier in sich zusammenhängender diskreter Phasen überzugehen. In Emulsionen verhindert die Wahl eines geeigneten Emulgators die Phasentrennung.

Bei Hydrodispersionen einer flüssigen Lipidphase in einer äußeren wäßrigen Phase kann die Stabilität eines solchen Systems beispielsweise dadurch gewährleistet werden, daß in der wäßrigen Phase ein Gelgerüst aufgebaut wird, in welchem die Lipidtröpfchen stabil suspendiert sind.

Feste Stifte gemäß der Erfindung können z. B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester enthalten. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenkllicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z. B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoessäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoessäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;

— Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester;

— Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;

— Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;

— 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind z. B. zu nennen:

— Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolamonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;

— Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;

— Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencampfers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination von erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren UVB-Filtern bzw. erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, welche auch einen oder mehrere UVB-Filter enthalten.

Es kann auch von Vorteil sein, die Wirkstoffe mit UVA-Filtern zu kombinieren, die bisher üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination verwendeten Mengen eingesetzt werden.

Es werden auch vorteilhafte Zubereitungen erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit UVA- und UVB-Filtern kombiniert werden.

Auch Kombinationen von den erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren Antioxidantien und einem oder mehreren UVA-Filtern und/oder einem oder mehreren UVB-Filtern sind erfindungsgemäß besonders vorteilhaft.

Die kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise die Wirkstoffe in kosmetische oder dermatologische Formulierungen einarbeitet.

Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

## Beispiel 4

## Pflegelotion W/O

## Beispiel 1

## Sonnengel LF 4 (transparent)

	Gew.-%
L-Argininhydrochlorid	10
Benzophenon-4	0,5
Phenylbenzimidazolsulfonsäure	1,3
Acrylamid/Natriumacrylat-Copolymer	1,6
Ethanol	5,0
Glycerin	15,0
NaOH (15-%ig)	q.s.
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES (vollentsalzt)	ad 100,0

5

Gew.-%

L-Argininhydrochlorid	2,5
Folsäure	0,1
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

20

## Beispiel 2

## Hydrodispersion

	Gew.-%
L-Ornithinhydrochlorid	5,0
Phenyltrimethicon	1,0
Carbomer (Carbopol 981)	1,0
Hydroxypropylmethylcellulose	0,2
Butylenglycol	3,0
Tromethamin	q.s.
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

25

Gew.-%

L-Argininhydrochlorid	5,0
L-Ornithin	1,0
PEG-5 Glycerylstearat	2,00
Glycerylstearat	3,00
Cyclomethicon	3,00
Caprylic/capric Triglyceride	3,00
Cetylalkohol	3,00
Octylmethoxycinnamat	2,50
Ethanol	1,00
Hyaluronsäure	0,05
Tocopherylacetat	0,50
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

40

## Beispiel 3

## Sonnenmilch O/W

	Gew.-%
L-Argininhydrochlorid	5,0
Octylmethoxycinnamat	5,0
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,0
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl + Natriumcetearylsulfat	2,5
Glyceryllanolat	1,0
Laurylmethicon Copolyol	0,5
Mineralöl (DAB 9)	5,0
Caprylic/capric Triglyceride	5,0
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,3
Cyclomethicon	2,0
TiO <sub>2</sub>	1,0
Glycerin	3,0
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

45

## Beispiel 6

## W/O-Creme

Gew.-%

L-Citrullin	2,5
L-Argininhydrochlorid	2,5
FAD	0,1
FMN	0,05
PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer	3,0
Cetyl Dimethicon Copolyol	2,0
Cyclomethicon	4,0
Mineralöl (DAB 9)	4,0
Caprylic/capric Triglyceride	4,0
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

65

	Gew.-%	5
L-Ornithinhydrochlorid	2,5	
L-Citrullin	2,5	
L-Argininhydrochlorid	2,5	
FAD	0,1	10
FMN	0,05	
PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer	3,0	
Cetyl Dimethicon Copolyol	2,0	
Cyclomethicon	4,0	15
Mineralöl (DAB 9)	4,0	
Caprylic/capric Triglyceride	4,0	
Glycerin	4,00	
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.	
Wasser, VES	ad 100,00	20

## Beispiel 8

## After Sun Lotion

	Gew.-%	25
L-Argininhydrochlorid	5,0	
Folsäure	0,1	
Harnstoff	2,5	
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl + Natriumcetearylsulfat	2,50	
Glycerylstearat SE	0,60	
Mineralöl (DAB 9)	4,00	
Caprylic/capric Triglyceride	2,00	
Schibutter	2,00	
Avocadoöl	2,00	
Tocopherylacetat	3,00	
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,30	
Glycerin	4,00	
Hyaluronsäure	0,05	
Bisabolol	0,05	
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.	
Wasser, VES	ad 100,00	

## Beispiel 9

## Duschmilch

	Gew.-%	50
L-Argininhydrochlorid	10,0	
Folsäure	1,0	
Sodium Laureth Sulfate	12	
Cocamidopropyl Betaine	5	
Cocamide DEA	1	60
PEG-8	1	
Soybean Oil	1	
Citric Acid	0,1	
Sodium Chloride	0,2	65
Fragrance	0,1	
Wasser, demin.	ad 100,00	

	Gew.-%	5
L-Ornithinhydrochlorid	2,5	
L-Citrullin	2,5	
L-Argininhydrochlorid	2,5	
FAD	0,1	10
FMN	0,05	
Folsäure	0,1	
Tocopherylacetat	1,0	
Harnstoff	2,5	15
PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer	3,0	
Cetyl Dimethicon Copolyol	2,0	
Cyclomethicon	4,0	
Mineralöl (DAB 9)	4,0	
Caprylic/capric Triglyceride	4,0	20
Glycerin	4,00	
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.	
Wasser, VES	ad 100,00	

## Versuchsbericht

Mit dem folgenden Versuchsbericht wird die hervorragende Wirkung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe demonstriert. Dazu wird die Lotion des Beispiels 4, aber mit einem Wirkstoffgehalt von 5 Gew.-% L-Arginin und ohne Folsäure und Parfum in einem "Stingingtest" mit 5 Gew.-% Milchsäure in Wasser als "Stinger" analog Frosch und Kligman verwendet (Peter J. Frosch und Albert M. Kligman: "A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances", J. Soc. Cosmet. Chem. 28, 197—209, 1977).

Nach einwöchiger kontralateraler Produktanwendung (zweimal täglich) wird das Stingingpotential von 5% Milchsäure nach einmaliger Applikation an den Wangen ermittelt. Zuerst an der einen Wange und ca. 1 Stunde später, nach Abklingen des Reizes, an der anderen Wange. Das Stingingpotential von 5% Milchsäure ist an den zuvor mit 5% L-Arginin behandelten Wangen signifikant reduziert.

## Patentansprüche

1. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von L-Arginin, L-Ornithin und L-Citrullin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden, gegebenenfalls unter Zusatz von Folsäure oder deren Salzen und/oder einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Flavine, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurosensorischen Phänomenen.
2. Verwendung von kosmetischen und dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von L-Arginin, L-Ornithin und L-Citrullin oder deren Salzen, Säureadditionssalzen, Estern oder Amiden, gegebenenfalls unter Zusatz von Folsäure oder deren Salzen und/oder einer oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der Flavine, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurosensorischen Phänomenen.
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch ge-

kennzeichnet, daß die Zubereitungen L-Arginin  
enthalten.

4. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen Folsäure und/  
oder eine oder mehrere Verbindungen, ausgewählt  
aus der Gruppe der Flavine, enthalten. 5

5. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens  
ein Antioxydans enthalten.

6. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen Harnstoff  
enthalten. 10

7. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens  
einen UVA-Filter und/oder mindestens einen  
UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches  
Pigment enthalten. 15

8. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen L-Arginin,  
Folsäure, eine oder mehrere Verbindungen, ausgewählt  
aus der Gruppe der Flavine, mindestens ein  
Antioxidans, Harnstoff und gegebenenfalls mindestens  
einen UVA-Filter und/oder mindestens einen  
UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches  
Pigment enthalten. 20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -